

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : <b>C07D 333/24, C07C 203/02, A61K 31/38, 31/215, C07C 69/734</b>	<b>A1</b>	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 98/25918</b> (43) Date de publication internationale: 18 juin 1998 (18.06.98)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/02255 (22) Date de dépôt international: 10 décembre 1997 (10.12.97) (30) Données relatives à la priorité: 96/15272                      12 décembre 1996 (12.12.96)      FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): HOECHST MARION ROUSSEL [FR/FR]; 1, terrasse Bellini, F-92800 Puteaux (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): DROUX, Serge [FR/FR]; 43, rue des Sablons, F-77230 Dammarville en Goële (FR). GIGLIOTTI, Giuseppe [FR/FR]; 5, rue Baudin, n° 464, F-75011 Paris (FR). JOLY, Pascal [FR/FR]; 47-53, rue des Peupliers, F-93000 Bobigny (FR). PETIT, Francis [FR/FR]; 111, rue Jules Ferry, F-92700 Colombes (FR). (74) Mandataire: VIEILLEFOSSE, Jean-Claude; Hoechst Marion Roussel, 102, route de Noisy, F-93235 Romainville Cedex (FR).	(81) Etats désignés: JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i> <i>Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des</i> <i>revendications, sera republiée si de telles modifications sont</i> <i>reçues.</i>	
(54) Title: ANALGESIC, ANTI-INFLAMMATORY AND ANTI-THROMBOSIS ESTERS OF NITRATED CYCLOALIPHATIC ALCOHOLS		
(54) Titre: ESTERS ANALGESIQUES, ANTI-INFLAMMATOIRES ET ANTI-THROMBOTIQUES D'ALCOOLS CYCLOALIPHATIQUES NITRES		
(57) Abstract <p>The invention concerns products of formula (I) in which Ar represents an aromatic monocyclic or bicyclic radical comprising 5 to 10 carbon atoms and optionally 1 or 2 heteroatoms selected among the atoms of nitrogen, oxygen or sulphur, said radical being itself substituted or not; R<sub>1</sub> represents a hydrogen atom or a methyl or ethyl radical, n ranges from 0 to 8, m ranges from 0 to 8, the sum n + m ranges from 0 to 8, p is equal to 0 or 1, and A represents a bivalent radical derived from a saturated cyclic hydrocarbon containing 3 to 8 carbon atoms, optionally substituted, being understood that when m = 0 the saturated cyclic hydrocarbon does not contain 5 to 7 carbon atoms and that A is not linked to the groups (a) and (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-NO<sub>2</sub> by the same carbon atom. The invention also concerns the method for preparing them and the intermediate products of this method, their application as medicine and the pharmaceutical compositions containing them.</p> <div style="text-align: center;"> <math display="block">\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{Ar} - (\text{CH}(\text{R}_1))_p - \text{C} - \text{O} - (\text{CH}_2)_n - \text{A} - (\text{CH}_2)_m - \text{O} - \text{NO}_2 \end{array} \quad (I)</math> </div> <div style="text-align: center;"> <math display="block">\begin{array}{c} \text{O} \\    \\ \text{Ar} - (\text{CH}(\text{R}_1))_p - \text{C} - \text{O} - (\text{CH}_2)_n \end{array} \quad (a)</math> </div>		

(57) Abrégé

L'invention a pour objet les produits de formule (I) dans laquelle Ar représente un radical monocyclique ou bicyclique aromatique comportant de 5 à 10 atomes de carbone et éventuellement 1 ou 2 hétéroatomes choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre, ce radical étant lui-même substitué ou non substitué; R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou éthyle, n est compris entre 0 et 8, m est compris entre 0 et 8, la somme n + m est comprise entre 0 et 8, p est égal à 0 ou 1, et A représente un radical bivalent dérivé d'un hydrocarbure cyclique saturé comprenant de 3 à 8 atomes de carbone, éventuellement substitué, étant entendu que lorsque m = 0 l'hydrocarbure cyclique saturé ne comprend pas 5 à 7 atomes de carbone et étant entendu que A n'est pas attaché aux groupes (a) et (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-NO<sub>2</sub> par le même atome de carbone; leur procédé de préparation et les intermédiaires de ce procédé, leur application comme médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Biélorus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

ESTERS ANALGESIQUES, ANTI-INFLAMMATOIRES ET ANTI-THROMBOTIQUES D'ALCOOLS  
CYCLOALIPHATIQUES NITRES

5 La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés  
nitrés analgésiques, anti-inflammatoires et antithromboti-  
ques.

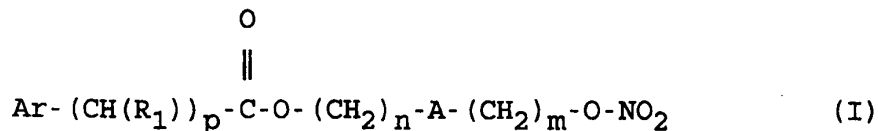
Les propriétés anti-inflammatoires et/ou analgésiques  
des acides arylacétique et 2-arylpropionique sont connues de  
10 l'homme du métier ; certains de ces produits tels que  
l'indométacine ou les acides tiaprofénique, para-isobutyl  
hydratropique, méta-benzoyl hydratropique, ou 2-(6-méthoxy  
2-naphtyl) propionique entrent dans la composition de médi-  
caments commercialisés.

15 Cependant, ces produits provoquent de façon plus ou  
moins accentuée des effets indésirables, notamment sur  
l'appareil gastro-intestinal.

On a donc cherché à diminuer de tels effets en modifiant  
leur structure. C'est ainsi qu'il a été trouvé que les esters  
20  $\omega$ -nitro alcanoniques tels que ceux décrits dans les publica-  
tions internationales WO 94/04484, WO 94/12463, WO 95/09831  
et WO 95/30641 se révélaient moins toxiques tout en conser-  
vant leur activité pharmacologique première.

La présente invention a pour objet des produits analgés-  
25 iques, anti-inflammatoires et anti-thrombotiques qui ne  
présentent pas les inconvénients exposés plus haut tout en  
ayant une activité analgésique dissociée par rapport à l'acti-  
vité anti-inflammatoire.

La présente invention a pour objet les produits de  
30 formule (I) :



35

dans laquelle Ar représente un radical monocyclique ou bicy-  
clicque aromatique comportant de 5 à 10 atomes de carbone et  
éventuellement 1 ou 2 hétéroatomes choisis parmi les atomes

d'azote, d'oxygène ou de soufre, ce radical étant lui-même substitué ou non substitué,

$R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou éthyle,  $n$  est compris entre 0 et 8,  $m$  est compris entre 0 et 5 8, la somme  $n + m$  est comprise entre 0 et 8,  $p$  est égal à 0 ou 1, et  $A$  représente un radical bivalent dérivé d'un hydrocarbure cyclique saturé comprenant de 3 à 8 atomes de carbone, éventuellement substitué, étant entendu que lorsque  $m = 0$  l'hydrocarbure cyclique saturé ne comprend pas 5 à 7 10 atomes de carbone et étant entendu que  $A$  n'est pas attaché aux groupes

O

||

$Ar-(CH(R_1))_p-C-O-(CH_2)_n$  et  $(CH_2)_m-O-NO_2$  par le même atome de 15 carbone.

Par radical monocyclique ou bicyclique aromatique comportant de 5 à 10 atomes de carbone et éventuellement 1 ou 2 hétéroatomes choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre, on désigne notamment pour  $Ar$  les radicaux, phény- 20 le, thiényle, pyrrolyle, furannyle, naphtyl, indolyle, thiazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, isothiazolyle, pyridyle, benzoxazolyle.

Lorsque ce radical est substitué, il l'est notamment par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène 25 ou parmi les radicaux sulfo, amino, hydroxy, mercapto, alkyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone, alkoxy comportant de 1 à 4 atomes de carbone, alkylthio comportant de 1 à 4 atomes de carbone, alkylamino comportant de 1 à 4 atomes de carbone, alkényle comportant de 2 à 4 atomes de carbone, alkényloxy 30 comportant de 2 à 4 atomes de carbone, alkénylthio comportant de 2 à 4 atomes de carbone, alkénylamino comportant de 2 à 4 atomes de carbone, ou haloalkyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone et de 1 à 3 atomes d'halogène, ou parmi les radicaux phényle, phénoxy, benzoyle, benzoyloxy, benzyle, benzyl- 35 amino, phénéthylamino, dans lequel le noyau phényle peut être substitué par 1 à 3 substituants choisis parmi les radicaux méthyle, trifluorométhyle, fluoro, chloro ou bromo, ou parmi les radicaux (cycloalkyl) alkyle, comportant de 4 à 8 atomes

de carbone, ou parmi les radicaux 2-thiényle, 1-oxo isoindol-2-yl, 2-thiényle, 1-pyrrolyle, ou (2-oxo cyclopentyl) méthyle, 1-oxo 3-phényl 2-propényle, 2,5-dihydro 1H-pyrrol-1-yl, ou imidazo[1,2-a]pyridin-2-yle.

- 5 Dans une première variante préférée de l'invention, les esters de formule (I) sont ceux des acides 2-[(2-phénéthyl) amino] benzoïque (acide enfénamique), 2-[[3-(trifluorométhyl) phényl] amino] benzoïque (acide flufénamique), 2-[(2,6-dichloro 3-méthyl phényl) amino] benzoïque (acide méclofénamique), 2-[(2,6-diméthylphényl) amino] benzoïque (acide
- 10 méfénamique), 2-[[3-(trifluorométhyl) phényl] amino] 3-pyridine carboxylique (acide niflumique), 2-[(3-chloro 2-méthyl phényl) amino] benzoïque (acide tolfénamique), 3-chloro 4-(2-propényloxy) benzoïque (alclofénac), 2-amino 3-benzoyl benzoïque (amfénac), 5-méthoxy 2-méthyl 1-(1-oxo 3-phényl
- 15 2-propényl) 1H-indole-4-acétique (cimmétacine), 1-(4-chloro phényl) 2,5-diméthyl 1H-pyrrole-3-acétique (clopirac), 2-[(2,6-dichloro phényl) amino] benzène acétique (diclofénac), (1,1'-biphényl)-4-acétique (felbinac), 2-(2,4-dichloro-phénoxy) benzène acétique (fenclofénac), 2-(4-chloro phényl)
- 20 4-thiazolacétique (acide fenclozique), 4-(4-chlorophényl) 2-phényl 5-thiazole acétique (fentiazac), 4-(2-méthylpropyl) benzène acétique (ibufénac), 1-(4-chlorobenzoyl) 5-méthoxy 2-méthyl 1H-indole acétique (indométhacine), 1,3,4-triphényl
- 25 1H-pyrazole 5-acétique (Isofézolac), 3-(4-chloro phényl) 1-phényl 1H-pyrazole 4-acétique (lonazolac), 1-méthyl 5-(4-méthylbenzoyl) 1H-pyrrole-2-acétique (tolmétine), 4-(4-chlorobenzoyl) 1,4-diméthyl 1H-pyrrole-2-acétique (zomepirac), 2-(4-isobutylphényl) butanoïque (butibufen), 2-(4-
- 30 phénylphényl) butyrique (xenbucine), 2-[4-[(2-méthyl 2-propényl) amino] phényl] propanoïque (alminoprofen), 2-[(4-chlorophényl) benzoxazol-5-yl] propanoïque (benoxaprofen), 2-(3-phénoxyphényl) propanoïque (fenoprofen), 2-[2-(4-fluoro phényl) benzoaxazol-5-yl] propanoïque (flunoxaprofen), 2-(3-
- 35 fluoro 4-phényl phényl) propanoïque (flurbiprofen), 2-[4-(2-méthyl propyl) phényl] propanoïque (ibuprofen), 2-[4-(1,3-dihydro 1-oxo 2H-isoindol-2-yl) phényl] propanoïque (indoprofen), 2-(3-benzoyl phényl) propanoïque (ketoprofen), 2-[4-

[(2-oxo cyclopentyl) méthyl] phényl] propanoïque (loxoprofen), 2-[4-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl) phényl] propanoïque (mioprofen), 2-(6-méthoxy 2-naphtyl) propanoïque (naproxen), 2-[3-chloro 4-(2,5-dihydro 1H-pyrrol-1-yl) phényl] propanoïque (pirprofen), 2-[4-(2-thiénylcarbonyl) phényl] propanoïque (suprofen), 2-(5-benzoyl 2-thiényl) propanoïque (acide tiaprofénique), 2-acétyloxy benzoïque (aspirine), 2-acétyloxy 5-bromo benzoïque, 5-(2,4-difluoro phényl) 2-hydroxy benzoïque (diflunisal), 5-(4,5-dihydro 2-phényl 3H-benz[e]indol-3-yl) 2-hydroxy benzoïque (fendosal), 2,5-dihydroxy benzoïque (acide gentisique), 5-amino 2-hydroxy benzoïque (mésalamine), 2-(sulfo oxy) benzoïque (acide salicylsulfurique) ou 2-(2-hydroxy benzoyloxy) benzoïque (salsalate).

Par radical bivalent dérivé d'un hydrocarbure cyclique saturé comprenant de 3 à 8 atomes de carbone, on entend pour A les radicaux 1,2-cyclopropanediyle, 1,2-cyclobutanediyle, 1,3-cyclobutanediyle, 1,2-cyclopentanedile, 1,3-cyclopentanedile, 1,2-cyclohexanedile, 1,3-cyclohexanedile, 1,4-cyclohexanedile, 1,2-cycloheptanedile, 1,3-cycloheptanedile, 1,4-cycloheptanedile, 1,2-cyclooctanedile, 1,3-cyclooctanedile, 1,4-cyclooctanedile ou 1,5-cyclooctanedile.

Lorsque A est substitué, c'est par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux méthyle, éthyle, chloro, fluoro ou bromo.

Dans une deuxième variante préférée de l'invention, A représente un radical 1,2-cyclopropanediyle, 3,3-diméthyl 1,2-cyclopropanediyle, 1,2-cyclohexanedile ou 1,4-cyclohexanedile.

Dans une troisième variante préférée de l'invention, la somme  $m + n$  est égale à 2.

Dans une quatrième variante préférée de l'invention, Ar représente un radical 5-benzoyl 2-thiényl et  $R_1$  un radical méthyle.

L'invention a plus particulièrement pour objet les produits de formule (I) dont les noms suivent :

- le [2-(5-benzoyl 2-thiényl) propanoate de [(2-[(nitro) oxy] méthyl] cyclopropyl] méthyle (isomères trans),



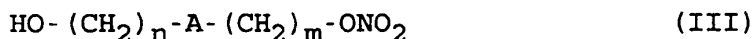
- le [2-(5-benzoyl 2-thiényl) propanoate de [2,2-diméthyl 3-[(nitro) oxy] méthyl]cyclopropyl] méthyle (isomères trans),
- le [2-(5-benzoyl 2-thiényl) propanoate de [2,2-diméthyl 3-[(nitro) oxy] méthyl]cyclopropyl] méthyle (isomères cis),
- 5 - et le [2-(6-méthoxy 2-naphthyl) propanoate de [2,2-diméthyl 3-[(nitro) oxy] méthyl]cyclopropyl] méthyle (isomères trans).

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I) telle que définie précédemment, caractérisé en ce que l'acide de formule (II) :

10



15 ou un dérivé fonctionnel de cet acide, est estérifié par un alcool de formule (III) :



20 La réaction de formation du produit de formule (I) s'effectue de préférence en présence d'une base azotée, telle que la 4-diméthylamino pyridine, la morpholine, la N-méthyl morpholine ou la triéthylamine.

Par dérivés fonctionnels de l'acide de formule (II), on 25 entend les dérivés de l'acide qui, dans la réaction acide + alcool  $\rightleftharpoons$  ester + eau, favorise le déplacement de l'équilibre vers la formation de l'ester et notamment les halogénures d'acides, les anhydrides d'acide, les amides, les azides ou les esters activés.

30 Comme exemple d'ester activé, on peut mentionner l'ester formé avec le 2,4-dinitrophénol ou celui formé avec l'hydroxybenzothiazole.

Comme exemple d'anhydride on peut citer par exemple ceux formés avec le chloroformiate d'isobutyle, le chlorure de 35 pivaloyle ou le chlorure de para-toluène sulfonique.

L'anhydride peut aussi être formé in situ par action d'un carbodiimide N,N'-disubstitué, tel que le N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (DCC), le diisopropylcarbodiimide ou le

1-(3-diméthylamino propyl) 3-éthyl carbodiimide (EDC).

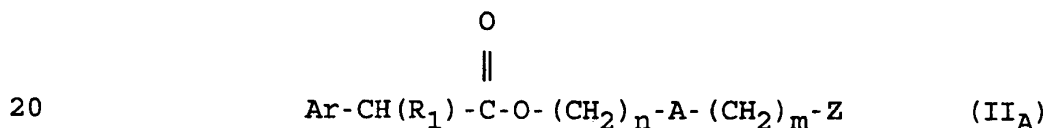
Les acides de formule (II) sont connus de l'homme du métier et leur préparation est décrite dans des publications dont les références sont citées dans "THE MERCK INDEX 11th Edition, 1980, Edited by Merck and Co Inc".

L'acide tiaprofénique peut être préparé selon les procédés décrits dans les brevets français FR 2537137, FR 2578253, FR 2537138, FR 2545085, FR 2689128 ou FR 2068425.

Selon une variante du procédé décrit ci-dessus, l'acide de formule (II) est estérifié par un alcool de formule (III<sub>A</sub>) :



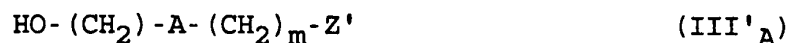
dans laquelle Z représente un atome d'halogène ou un radical hydroxy pour former un ester de formule (II<sub>A</sub>) :



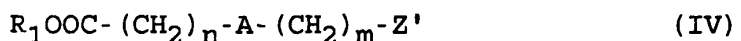
dans laquelle Ar, R<sub>1</sub>, n, A, m et Z ont la même signification que précédemment puis qui est transformé par nitration en ester de formule (I).

Les alcools de formule (III) peuvent être préparés par nitration des alcools de formule (III<sub>A</sub>). Dans tout ce qui précède, le choix de l'agent de nitratisation dépend du caractère primaire, secondaire ou tertiaire de la fonction alcool ou de l'halogénure en cause ; on peut utiliser notamment le nitrate d'argent ou l'acide nitrique fumant.

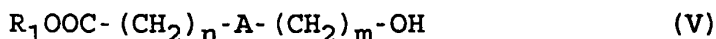
Les dérivés halogénés de formule (III'<sub>A</sub>) :



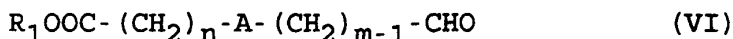
dans laquelle Z' représente un atome d'halogène et correspondant aux produits de formule (III<sub>A</sub>) dans laquelle Z est un halogène, peuvent être formés par réduction des esters de formule (IV) :



dans laquelle  $R_1$  représente un radical alkyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone, par halogénéation des hydroxy esters de 5 formule (V) :



qui eux-mêmes sont obtenus par réduction de formyl esters de 10 formule (VI) :



Certains produits de formule (III"<sub>A</sub>) :

15



correspondant aux produits de formule (III<sub>A</sub>) dans laquelle Z est un radical hydroxy, sont connus de l'homme du métier ou 20 commercialisés ; d'autres peuvent être préparés par réduction de produits de formule (V) ou de formule (VI).

Les produits intermédiaires de formules (II<sub>A</sub>) et les produits intermédiaires de formule (III) dans laquelle A est un radical bivalent dérivé d'un hydrocarbure cyclique comprenant 3 atomes de carbone, éventuellement substitué sont 25 nouveaux et sont aussi objet de la présente invention.

Les produits selon la présente invention, possèdent de très intéressantes propriétés pharmacologiques. On note en particulier une activité analgésique, anti-inflammatoire et 30 anti-thrombotique, notamment un degré de dissociation élevé entre l'activité analgésique et l'activité anti-inflammatoire, pour les produits racémiques ainsi que pour leurs énantiomères.

Ces propriétés sont illustrées plus loin dans la partie 35 expérimentale.

Ces propriétés justifient l'utilisation des produits de formule (I) sous forme racémique ou sous forme de leurs énantiomères, à titre de médicaments antalgiques, anti-

inflammatoires ou anti-thrombotiques. Les principes actifs ont une activité analgésique de type périphérique et centrale non-narcotique.

Les produits de formule (I) sont utiles dans le traitement d'affections qui nécessitent des agents analgésiques, par exemple dans le traitement de tous types de douleurs avec ou sans dysfonctionnement du système nerveux : douleurs d'origine périphériques, cordales postérieures, thalamiques, par déafférentation, viscérales, musculaires, traumatiques, vasculaires et y compris les douleurs osseuses, par exemple dans le cas d'ostéoporose ou de fractures, l'ostéoarthrose et les douleurs d'origine inflammatoire ou auto-immune, par exemple dans le cas de la polyarthrite rhumatoïde.

Les produits de formule (I) sont également utiles dans le traitement des affections qui nécessitent des agents anti-inflammatoires, par exemple dans le traitement des maladies inflammatoires aiguës ou chroniques, par exemple la polyarthrite rhumatoïde.

Les produits de formule (I) sont également utiles dans le traitement de maladies du système cardio-vasculaire et du système nerveux central, par exemple dans le cas de thrombose artérielle ou d'ischémie cérébrale.

La dose usuelle est variable selon le produit utilisé, le sujet traité et l'affection en cause et peut être par exemple pour un adulte, de 0,1 mg à 500 mg et de préférence de 0,5 mg à 200 mg par jour, par voie orale.

L'invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant au moins un dérivé de formule (I) à titre de principe actif.

A titre de médicaments, les produits de formule (I) peuvent être incorporés dans des compositions pharmaceutiques destinées à la voie digestive ou parentérale.

Ces compositions pharmaceutiques peuvent être, par exemple, solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine, comme par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les capsules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables ; elles sont préparées selon les

méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le 5 beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

Les exemples donnés ci-après illustrent l'invention sans 10 toutefois la limiter.

**PREPARATION 1 : 4-[[[(nitro) oxy] méthyl] cyclohexane-1-méthanol**

On mélange sous azote à 20°C une suspension de 0,5 g de cyclohexane 1,4-diméthanol commercial dans 5 cm<sup>3</sup> de trichlorométhane refroidie préalablement à 0-5°C, avec une solution 15 de 0,12 cm<sup>3</sup> d'acide nitrique fumant (d = 1,52) dans 0,5 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique, agite pendant 2 heures, puis on ajoute 5 cm<sup>3</sup> d'eau, réextrait, lave, sèche et amène à sec pour séparer après chromatographie sur silice le nitrate attendu 20 (éluant : dichlorométhane-méthanol (95-5)).

**PREPARATION 2 : 2-(5-benzoyl 2-thiényl) 2-propanoate de [2-(iodométhyl) cyclopropyl] méthyle (isomère trans).**

**STADE A : 2-(hydroxyméthyl) cyclopropanecarboxylate d'éthyle (trans/cis = 85/15)**

25 On ajoute sous azote et à 2°C, 1,29 g de borohydrure de sodium à une solution de 4,83 g de 2-formyle cyclocarboxylate d'éthyle commercial dans 68 cm<sup>3</sup> de méthanol, agite pendant 1 heure, amène à sec, dilue dans 50 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, extrait au dichlorométhane, après traitement usuel de la phase organique, on 30 recueille 4,16 g de l'hydroxy ester.

Analyse infra rouge dans CHCl<sub>3</sub> (en cm<sup>-1</sup>)

3615 : -OH, 1720 : C=O de l'ester.

RMN du proton à 250 MHz dans CDCl<sub>3</sub> (en ppm)

35 0,88 (d, d, d, J = 4,5 et 8,5 H<sub>3</sub>) et 1,24 (dt, J = 8,5 et 4,5 H<sub>3</sub>) : 2H en position 3 du cyclopropane ; 1,26 (t) et 4,12 (q) : H du radical éthyle ; 1,58 (dt, J = 8,5 et 4,5 H<sub>3</sub>) : H en position 1 du cyclopropane ; 1,72 (m) : H en position 2 du

cyclopropane, couplage  $J_{H_1, H_2} = 4,5 \text{ H}_3$  ; 3,46 (dd,  $J = 7$  et  $11,5 \text{ H}_3$ ) et 3,62 (dd,  $J = 6,5$  et  $11,5 \text{ H}_3$ ) :  $\text{CH}-\underline{\text{CH}_2}-\text{OH}$ .

STADE B : 2-(iodométhyl) cyclopropanecarboxylate d'éthyle (racémique trans)

- 5 On ajoute à 15-20°C, sous azote 1,94 g d'iode à une solution de 2 g de triphénylphosphine, et de 0,52 g d'imidazole dans 15 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, agite puis verse une solution de 1 g de l'hydroxy ester préparé au stade précédent dans 5 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, agite 1 heure à 20°C, filtre  
10 et rince. Après lavage par une solution à demi saturée en thiosulfate de sodium, puis extraction et traitement usuel, on recueille après chromatographie 1,27 g de dérivé iodé.  
Microanalyse pour  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{IO}_2$  - PM = 270,068

	C	H	I
15 % calculés	33,09	4,36	46,05
% trouvés	33,2	4,4	50,0

RMN du proton dans  $\text{CDCl}_3$  à 250 MHz (en ppm)

- 1,27 (t) et 4,13 (q) : H du groupe éthyle ; 0,88 (ddd,  $J = 4,5 - 6$  et  $8,5 \text{ H}_3$ ) et 1,45 (ddd,  $J = 4,5 - 5$  et  $9 \text{ H}_3$ ) : 2H en  
20 position 3 du cyclopropyle ; 1,60 (ddd,  $J = 4 - 5 - 8,5 \text{ H}_3$ ) ; 1H en position 1 du cyclopropyle ; 1,91 (m) 1H en position 2 du cyclopropyle ; 3,06 (dd,  $J = 8$  et  $10 \text{ H}_3$ ) et 3,22 (dd,  $J = 7$  et  $10 \text{ H}_3$ ) : 2H du groupe iodométhyle,  $\text{H}_1$  et  $\text{H}_2$  en position trans.

- 25 STADE C : 2-(iodométhyl) cyclopropaneméthanol (racémique trans)

- Une solution de 2 g de l'ester préparé au stade précédent dans 60 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane est refroidit à -40°C sous azote ; on y ajoute 13,12 cm<sup>3</sup> d'hydrure de diisobutyl-  
30 aluminium à 20 % dans le toluène, agite 1 heure, laisse revenir à +5°C, puis ajoute 50 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse normale d'acide chlorhydrique, puis 50 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, décante et extrait. Après traitement usuel et chromatographie, on recueille 1,136 g d'alcool.

- 35 Microanalyse pour  $\text{C}_5\text{H}_9\text{IO}$  PM = 212,03

	C	H	I
% calculés	28,3	4,28	59,25
% trouvés	28,4	4,4	58,5

RMN du proton dans  $\text{CDCl}_3$  à 250 MHz (en ppm)

0,62 (dt,  $J = 5$  et 8,5  $\text{H}_3$ ) et 0,85 : 2H en position 3 ; 1,07 (m) H en position 1 du cyclopropyle ; 1,27 (m) H en position 2 du cyclopropyle ( $\text{H}_1$  et  $\text{H}_2$  en trans) ; 1,44 (s) H du groupe OH ; 3,06 (dd,  $J = 8,5$  et 10) et 3,27 (dd,  $J = 7$  et 10) 2H du groupe iodo méthyl ; 3,40 (dd,  $J = 7,9$  et 11,5) et 3,59 (dd,  $J = 6,5$  et 11,5) 2H du groupe hydroxyméthyl.

STADE D : 2-(5-benzoyl 2-thiényl) 2-propanoate de [2-(iodo-méthyl) cyclopropyl] méthyle (isomères trans)

10 On mélange à  $0^\circ/+2^\circ\text{C}$  sous azote, 1,115 g d'acide tiaprofénique en solution dans  $11\text{ cm}^3$  de dichlorométhane et en présence de 0,056 g de 4-diméthylamino pyridine, avec 1 g du dialcool préparé au stade C, puis ajoute en 1 heure et à  $0^\circ/+2^\circ\text{C}$  une solution de 0,97 g de dicyclohexylcarbodiimide  
15 dans  $11\text{ cm}^3$  de dichlorométhane. Après agitation pendant 1 heure à  $0^\circ/+2^\circ\text{C}$  et filtration, la solution obtenue est amenée à sec sous pression réduite. Après chromatographie sur silice (éluant : hexane-éther isopropylique-chlorure de méthylène 70-10-20), on obtient 1,63 g de l'ester iodé attendu.

20 Spectroscopie de masse ( $M + \text{H}^+$ ) = 455<sup>+</sup>

PM calculé : 454,33.

RMN du proton dans  $\text{CDCl}_3$  à 250 MHz (en ppm)

0,63 (m) (1H) et 0,86 (m) : 2H en position 3 du cyclopropyle ; 1,12 (m) (1H) : 1H en position 1 du cyclopropyle ;  
25 1,31 (m) (1H) : 1H en position 2 du cyclopropyle ; 1,65 (d) : 3H du groupe méthyle ( $\text{CH}_3\text{-CH-CO-O}$ ) ; 2,99 (d,d,  $J = 8,5$  et 10 $\text{H}_3$ ) (1H) et 3,20 (d,d,  $J = 7$  et 10  $\text{H}_3$ ) (1H) 2H du groupe iodométhyle ; 3,85 (ddd) (1H) et 4,08 (m) (2H) 2H du fragment  $\text{CH}_2\text{-O-C=O}$  et  $\text{CH}_3\text{-CH-CO-O}$  ; 7,05 (d) (1H) ; 7,46 à 7,62 (4H)  
30 et 7,85 (m) 2H : 5H du groupe phényl et 2H du groupe thiényl.

PREPARATION 3 : 4-[[ (nitro) oxy] méthyl] 2,2-diméthyl-cyclopropane-1-méthanol (racémique trans)

STADE A : 2,2-diméthyl-cyclopropanediol (isomère trans)

Dans  $14\text{ cm}^3$  d'une solution molaire d'hydruure de lithium  
35 et aluminium dans le tétrahydrofuranne préalablement refroidit à  $0^\circ/+5^\circ\text{C}$ , on ajoute en 1 heure sous azote et à  $0^\circ/+5^\circ\text{C}$  une solution de 1 g d'ester méthylique de l'acide trans 3,3-diméthyl 2-formylcyclopropane-1-carboxylique, dont

un exemple de préparation est décrit dans le brevet français FR 1.580.474, dans 5 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, agite pendant 1 heure 30, puis ajoute très lentement sans dépasser 10°C 2 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N puis 10 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle.

- 5 On agite pendant 45 minutes puis amène à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est mis en suspension dans 70 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile. Après agitation pendant 1 heure et filtration, la solution obtenue est amenée à sec sous pression réduite. On obtient 0,53 g de résidu sous forme d'huile. Après chroma-  
10 tographie sur silice (éluant : chlorure de méthylène-méthanol 92-8), on obtient 0,306 g de produit attendu.

Analyse infra rouge dans CHCl<sub>3</sub> (en cm<sup>-1</sup>) :

3619,3370 : -OH

RMN du proton dans CDCl<sub>3</sub> à 250 MHz (en ppm)

- 15 0,81 (m) : H<sub>1</sub> et H<sub>3</sub> du cyclopropyle ; 1,10 (s) : les CH<sub>3</sub> géminés du cyclopropyle ; 3,22 (sl) : 2H mobiles ; 3,44 (dll) et 3,81 (ddl) : 2H du fragment HO-CH<sub>2</sub>-CH.

STADE B : 4-[[[(nitro) oxy] méthyl] 2,2-diméthyl-cyclopropane-1-méthanol (isomère trans)

- 20 On mélange sous azote à 20°C une suspension de 0,2 g de 2,2-diméthyl-cyclopropanediol (isomère trans) préparé au stade A dans 4 cm<sup>3</sup> de chloroforme refroidie préalablement à 0°/+5°C, avec une solution de 0,0637 cm<sup>3</sup> d'acide nitrique fumant (d = 1,52) et 0,2 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique dans 1 cm<sup>3</sup>  
25 de chloroforme. On agite pendant 2 heures, ajoute à nouveau une solution de 0,0637 cm<sup>3</sup> d'acide nitrique fumant et 0,2 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique dans 1 cm<sup>3</sup> de chloroforme et agite pendant 2 heures à 0°/+5°C, puis ajoute lentement sans dépasser 10°C 5 cm<sup>3</sup> d'eau. On sépare la phase organique,  
30 réextrait avec du chloroforme, sèche puis amène à sec sous pression réduite. On obtient 0,3 g de produit attendu sous forme d'huile.

PREPARATION 4 : 4-[[[(nitro) oxy] méthyl] 2,2-diméthyl-cyclopropane-1-méthanol (racémique cis)

- 35 STADE A : 2,2-diméthyl-cyclopropanediol (isomère cis)

Dans 28 cm<sup>3</sup> d'une solution molaire d'hydrure de lithium et aluminium dans le tétrahydrofurane préalablement refroidi à 0°/+5°C, on ajoute en 1 heure sous azote et à 0°/+5°C



une solution de 4 g d'ester méthylique de l'acide cis 2,2-diméthyl 3-formyl cyclopropane-1-carboxylique dont un exemple de préparation est décrit dans la demande de brevet européen EP 0050054, dans 10 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne, agite 5 pendant 1 heure 30, puis ajoute très lentement, sans dépasser 10°C, 8 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N puis amène à sec sous pression réduite. Le résidu obtenu est mis en suspension dans 200 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile. Après agitation pendant une nuit, filtration sur silice et lavage, la solution obtenue est 10 amenée à sec sous pression réduite. On obtient 2,63 g de produit attendu sous forme d'huile.

Analyse infra rouge dans CHCl<sub>3</sub> (en cm<sup>-1</sup>) :

3619 : -OH

RMN du proton dans CDCl<sub>3</sub> à 250 MHz (en ppm)

15 1,05 (s) 1,09 (s) : les CH<sub>3</sub> géminés du cyclopropyle ; 1,07 (masqué) : H<sub>1</sub> et H<sub>3</sub> du cyclopropyle ; 3,00 (s large : 2H mobiles ; 3,51 (m) et 3,98 (m) : 2H du fragment HO-CH<sub>2</sub>-CH. STADE B : 4-[[ (nitro) oxy] méthyl] 2,2-diméthyl-cyclopropane-1-méthanol (racémique cis)

20 On mélange sous azote à 20°C une suspension de 2,5 g de 2,2-diméthyl-cyclopropanediol (isomère cis) obtenu au stade A dans 40 cm<sup>3</sup> de chloroforme refroidie préalablement à 0°/+5°C, avec une solution de 1,58 cm<sup>3</sup> d'acide nitrique fumant (d = 1,52) et 6,3 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique dans 12 cm<sup>3</sup> de chloro- 25 forme, agite pendant 1 heure 30, refroidit à 0°/+5°C puis ajoute lentement, sans dépasser 10°C, 50 cm<sup>3</sup> d'eau. On sépare la phase organique, réextrait avec du chloroforme, sèche puis amène à sec sous pression réduite. On obtient 4,26 g de produit attendu sous forme d'huile.

30 EXEMPLE 1 : [2-(5-benzoyl 2-thiényle) propanoate de [4-[[ (nitro) oxy] méthyl] cyclohexyle] méthyle,

On refroidit sous azote à 0-5°C une solution contenant 0,275 g d'acide tiaprofénique, 5 ml de dichlorométhane, 0,0138 g de 4-diméthylamino pyridine, 0,2 g de l'alcool 35 préparé selon la préparation 1, puis on ajoute une solution de 0,261 g de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide dans 2,6 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, agite pendant 1 heure, filtre et rince. Après chromatographie, on obtient 0,372 g de l'ester attendu.

Microanalyse : PM = 431,512

	C	H	N	S
% calculés	51,242	5,845	3,25	7,436
% trouvés	51,3	5,0	3,2	7,2

5 Analyse infra rouge dans  $\text{CHCl}_3$  (en  $\text{cm}^{-1}$ )

1734 : C=O de l'ester non conjugué ; 1632 : C=O conjugué + (ONO<sub>2</sub>) ; 1600, 1578, 1528, 1490 (f) : hétérocycle + phényle.

**EXEMPLE 2** : [2-(5-benzoyl 2-thiényle) propanoate de [[2-(nitro) oxy] méthyle] cyclopropyle] méthyle (isomères trans),

10 On mélange 7 heures à température ambiante, une solution contenant 1,5 g du produit préparé selon la préparation 2, 30  $\text{cm}^3$  d'acétonitrile et 0,673 g de nitrate d'argent. Après traitement usuel, on recueille 0,86 g du produit attendu. Spectroscopie de masse (PM = 389,43)

15  $\text{MH}^+ = 390^+$   $\text{MNa}^+ = 412^+$

Analyse infra rouge dans  $\text{CHCl}_3$  (en  $\text{cm}^{-1}$ )

1735 : C=O ester ; 1633 : C=O conjugué + (ONO<sub>2</sub>) ; 1600, 1578, 1528 et 1490 : aromatique + hétérocycle.

RMN du proton dans  $\text{CDCl}_3$  à 250 MHz (en ppm)

20 0,72 (m) : 2H en position 3 du cyclopropyle ; 1,24 (m) : 2H en positions 1 et 2 du cyclopropyle ; 1,65 (d,  $J = 7\text{Hz}$ ) : 3H du groupe méthyle du fragment  $\text{CH}_3\text{-CH-COO}$  ; 7,04 (d) : 1H en position 3 du thiényl ; 7,50 (d) : 1H en position 4 du thiényl ; 7,51 (m) : 2H en positions 3 et 5 du phényle ;  
 25 7,58 (m) : 1H en position 4 du phényle ; 7,85 (m) : 2H en positions 2 et 6 du phényle.

**EXEMPLE 3** : [2-(5-benzoyl 2-thiényle) propanoate de [2,2-diméthyle 3-[[nitro) oxy] méthyle] cyclopropyle] méthyle (isomères trans)

30 On refroidit sous azote à 0°/+5°C une solution contenant 0,594 g d'acide tiaprofénique, 12  $\text{cm}^3$  de dichlorométhane, 0,03 g de 4-diméthylamino pyridine, 0,3 g de l'alcool préparé au stade B de la préparation 3, puis on ajoute en 1 heure 30 une solution de 0,471 g de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide dans  
 35 12  $\text{cm}^3$  de chlorure de méthylène, agite pendant 1 heure 30, filtre et amène à sec sous pression réduite. Après chromatographie sur silice (éluant : hexane-chlorure de méthylène-éther diisopropylique 6-3-1), on obtient 0,204 g de produit

attendu.

Analyse infra rouge dans  $\text{CHCl}_3$  (en  $\text{cm}^{-1}$ ) :

1734 : C=O de l'ester non conjugué ; 1632 : C=O conjugué + (ONO<sub>2</sub>) ; 1600, 1578, 1528, 1490 : aromatique + hétérocycle

5 RMN du proton dans  $\text{CDCl}_3$  à 250 MHz (en ppm) :

1,10 (s) 1,2 (s) 1,13 (s) (6H) : les CH<sub>3</sub> géminés en position 2 du cyclopropyle ; ≈ 1,00 (m) (2H) : H<sub>1</sub> et H<sub>3</sub> du cyclopropyle ; 1,65 (d, J=7Hz) (3H) : Méthyl du fragment  $\text{CH}_3\text{-CH-C=}$  ; 3,98 à 4,28 (3H) : dont (1H) du fragment  $\text{CH}_3\text{-CH-C=}$  et (2H) du  
10 fragment  $\text{CH-CH}_2\text{-ONO}_2$  ; 4,40 à 4,51 (2H) : CH<sub>2</sub> du fragment  $\text{COO-CH}_2\text{-CH}$  ; 7,05 (d) (1H) : =CH en position 3' du thiényle ; 7,45 à 7,55 (3H) : dont 1H en position 4' du thiényle et 2H en position 3" et 5" du phényl ; 7,5 (m) (1H) : =CH en position 4" du phényl ; 7,85 (m) (2H) : =CH en position 2" et 6"  
15 du phényl.

**EXEMPLE 4** : [2-(5-benzoyl 2-thiényl) propanoate de [2,2-diméthyl 3-[[[nitro) oxy] méthyl] cyclopropyle] méthyle (isomères cis)

On refroidit sous azote à 0°/+5°C une solution contenant  
20 3,33 g d'acide tiaprofénique, 65 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane, 0,165 g de 4-diméthylamino pyridine, 2,13 g de l'alcool préparé au stade B de la préparation 4, puis on ajoute en 1 heure une solution de 2,61 g de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide dans 65 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, agite pendant 1 heure, filtre  
25 et amène à sec sous pression réduite. Après chromatographie sur silice (éluant : hexane-chlorure de méthylène-éther diisopropylique 6-3-1), on obtient 1,18 g de produit attendu.

Analyse infra rouge dans  $\text{CHCl}_3$  (en  $\text{cm}^{-1}$ ) :

1735 : C=O de l'ester non conjugué ; 1632 : C=O conjugué + (ONO<sub>2</sub>) ; 1600, 1578, 1528, 1490 : aromatique + hétérocycle

30 RMN du proton dans  $\text{CDCl}_3$  à 250 MHz (en ppm) :

1,07 (s) 1,09 (s) (3H) 1,12 (s) (3H) : les CH<sub>3</sub> géminés du cyclo propyle ; ≈ 1,24 (m) (2H) : H<sub>1</sub> et H<sub>3</sub> du cyclo propyle ; 1,65 (d) (3H) : le CH<sub>3</sub> du fragment  $\text{=C-CH-CH}_3$  ; 4,06 (q) (1H)  
35 : le CH du fragment  $\text{=C-CH-CH}_3$  ; 4,23 (m) (1H) 4,47 (m) (1H) : CH<sub>2</sub> du fragment  $\text{O-CH}_2\text{-CH}$  ; 7,03 (d) (1H) : H<sub>3</sub> du thiényle ; ≈ 7,50 (m) (3H) 7,59 (m) (1H) 7,84 (m) (2H) : H<sub>4</sub> du thiényle et =CH aromatiques de  $\Phi\text{-C=}$ .

**EXEMPLE 5 :** [2-(6-méthoxy 2-naphtyl)propanoate d [2,2-diméthyl 3-[[nitro) oxy] méthyl] cyclopropyle] méthyle (isomères trans)

On refroidit sous azote à 0°/+5°C une solution contenant 5 0,33 g de naproxène, 6,57 ml de chlorure de méthylène, 0,0165 g de 4-diméthylamino pyridine, 0,25 g de l'alcool préparé au stade B de la préparation 3, puis on ajoute une solution de 0,294 g de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide dans 6,57 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, agite pendant 1 heure, 10 filtre et amène à sec sous pression réduite. Après chromatographie sur silice (éluant : hexane-chlorure de méthylène-éther diisopropylique 6-3-2), on obtient 0,067 g de produit attendu.

Analyse infra rouge dans CHCl<sub>3</sub> (en cm<sup>-1</sup>) :

15 1728 : C=O de l'ester non conjugué ; 1631 : C=O conjugué + (ONO<sub>2</sub>) ; 1607, 1507 : aromatique

RMN du proton dans CDCl<sub>3</sub> à 400 MHz (en ppm) :

0,86 (m) (1H) 0,95 (m) (1H) : H<sub>1</sub> et H<sub>3</sub> du cyclo propyle ;  
1,04 (s) (3H) 1,05 (s) (3H) : les CH<sub>3</sub> géminés du cyclo pro-  
20 pyle ; 1,60 (d) (3H) : CH<sub>3</sub> du fragment CH<sub>3</sub>-CH-C= ; 3,87 (m)  
(1H) : CH du fragment CH<sub>3</sub>-CH-C= ; 4,09 (m) (2H) : CH<sub>2</sub> du  
fragment COO-CH<sub>2</sub>-CH ; 4,23 (dd) (1H) 4,34 (dd) (1H) : 2H du  
fragment CH-CH<sub>2</sub>-NO<sub>2</sub> ; 7,14 (m) (2H) 7,40 (dd) (1H) 7,68  
(sl) (1H) 7,72 (d) (2H) : les =CH aromatiques.

25

### Activité pharmacologique

#### **A) Activité analgésique :**

##### **a) Animaux :**

30 Les expériences ont été réalisées chez des rats mâles Sprague Dawley CD (Charles River) d'un poids corporel compris entre 100 et 120 g. Le nombre d'animaux est de 10 par groupe.

##### **b) Produits :**

Les produits étudiés ont été mis en suspension dans de  
35 la méthyl cellulose à 0,5 % additionnée de polysorbate 80 à raison de 1 µl pour 1 mg de produit et administrés par voie orale sous un volume de 5 ml/kg chez le rat.

##### **c) Méthode de tests :**

L'activité analgésique a été déterminée par le test des étirements provoqués par l'acide acétique.

Le test a été réalisé selon la méthode de R. Koster, M. Anderson et E.J. Debeer (Fed. Proc. 1959, 18, p. 412). Les 5 rats reçoivent une injection intra-péritonéale d'acide acétique à la dose de 100 mg/kg (10 ml/kg d'une solution aqueuse à 1 %). Les étirements sont dénombrés 5 minutes après l'injection de l'irritant pendant une période de 15 minutes.

Les produits étudiés ont été administrés oralement 10 3 heures avant l'injection d'acide acétique, le groupe d'animaux témoins ne recevant que le véhicule. L'activité analgésique est exprimée par la réduction du nombre des étirements des groupes traités par rapport au groupe témoin.

d) Expression des résultats et calculs statistiques :

15 Les données expérimentales sont exprimées sous la forme de moyennes +/- l'erreur standard à la moyenne (esm).

L'analyse statistique a été effectuée selon le test de C. W. Dunnet (J. Am. Stat. Assoc. 1955, 50, p. 1096) et définie de la façon suivante : \* $p < 0,05$  ; \*\* $p < 0,01$ .

20 Les résultats sont exprimés par la dose active 50 % ( $DA_{50}$ ) calculée par régression linéaire selon la méthode des moindres carrés au moyen d'un ordinateur.

e) Résultats :

TABLEAU 1 : Activité des produits de l'invention sur le test  
25 des étirements induits par l'acide acétique chez le rat  
(administration orale unique, -3 h).

30

35

		Doses mg/kg po	Nombre des étirements (m $\pm$ esm)	Inhibition %
5	Témoin	0	61 $\pm$ 7	
	Produit ex. 2	0,05	50 $\pm$ 7	18
		0,1	51 $\pm$ 7	16
		0,5	36 $\pm$ 6*	41
		1	25 $\pm$ 5**	59
10	Témoin	0	43 $\pm$ 6	
	Produit ex. 2	0,5	35 $\pm$ 6	19
		1	22 $\pm$ 6	49
		5	8 $\pm$ 3**	81
		10	18 $\pm$ 6**	63
15	Témoin	0	61 $\pm$ 7	
	Produit ex. 2	0,5	31 $\pm$ 8	49
		1	23 $\pm$ 6**	61
		5	13 $\pm$ 4**	79
		10	15 $\pm$ 5**	75

n = 10 rats/groupe

\* p<0,05,

\*\* p<0,01 selon le test de Dunnett

- 20 La DA<sub>50</sub> calculée du produit de l'exemple 2 est égale à 0,9 (0,4-1,7) mg/kg par voie orale.

Dans le test ci-dessus, la DA<sub>50</sub> calculée de l'acide tiaprofénique (surgam) est égale à 0,8 (0,2-4,3) mg/kg par voie orale.

25

#### B) Activité anti-inflammatoire :

##### a - Animaux :

Les expériences ont été réalisées chez des rats mâles Sprague Dawley CD (Charles River) d'un poids corporel compris  
30 entre 180 et 210 g. Le nombre d'animaux est de 8 à 10 par groupe.

##### b - Produits

Les produits étudiés ont été mis en suspension comme indiqué précédemment.

c - Méthode de test :

L'activité anti-inflammatoire a été déterminée par la méthode de l'oedème plantaire provoqué par la carraghénine. Le test repose sur l'effet phlogogène de la carraghénine.

5 La carraghénine est injectée sous l'aponévrose plantaire d'une patte postérieure à la dose de 0,5 mg, dissout dans 0,05 cm<sup>3</sup> de solution saline. Le volume de la patte est mesuré à l'aide d'un pléthysmomètre à eau avant l'injection, puis 3 h ou 5 heures après l'injection. La différence entre les 2  
10 volumes représente le degré d'inflammation.

Les produits étudiés ont été administrés oralement simultanément à la carraghénine.

Les résultats sont exprimés par la dose active qui réduit l'oedème de 30 % (DA<sub>30</sub>) déterminée expérimentalement.

15 Le produit de l'exemple 2 a été administré aux doses 2 à 50 mg/kg. La DA<sub>30</sub> du produit de l'exemple 2 est estimée à 10-50 mg/kg par voie orale.

Dans le test ci-dessus, l'acide tiaprofénique (surgam), administré aux doses 0,2 à 50 mg/kg, a une DA<sub>30</sub> de 1 mg/kg  
20 par voie orale.

A partir des résultats d'activités analgésique et anti-inflammatoire déterminées ci-dessus, on évalue la dissociation éventuelle de ces activités :

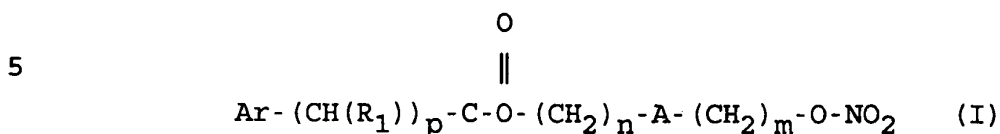
25	Analgsie	Inflammation	Rapport de
	DA <sub>50</sub> mg/kg	DA <sub>30</sub> mg/kg	dissociation DA <sub>30</sub> /DA <sub>50</sub>
produit de l'ex. 2	0,9	10-50	~ 10-50
acide tiaprofénique	0,8	1	~ 1

30

Les résultats obtenus montrent une dissociation plus élevée de l'activité analgésique et de l'activité anti-inflammatoire pour le produit de l'exemple 2, que pour le produit parent.

## REVENDECATIONS

1) Les produits de formule (I) :



dans laquelle Ar représente un radical monocyclique ou bicyclic aromatique comportant de 5 à 10 atomes de carbone et éventuellement 1 ou 2 hétéroatomes choisis parmi les atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre, ce radical étant lui-même substitué ou non substitué,

$\text{R}_1$  représente un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou éthyle, n est compris entre 0 et 8, m est compris entre 0 et 8, la somme n + m est comprise entre 0 et 8, p est égal à 0 ou 1, et A représente un radical bivalent dérivé d'un hydrocarbure cyclique saturé comprenant de 3 à 8 atomes de carbone, éventuellement substitué, étant entendu que lorsque m = 0 l'hydrocarbure cyclique saturé ne comprend pas 5 à 7 atomes de carbone et étant entendu que A n'est pas attaché aux groupes

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{Ar}-(\text{CH}(\text{R}_1))_p-\text{C}-\text{O}-(\text{CH}_2)_n \text{ et } (\text{CH}_2)_m-\text{O}-\text{NO}_2 \end{array}$  par le même atome de carbone.

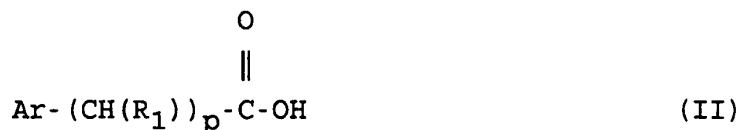
2) Les produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1, esters des acides 2-[(2-phénéthyl) amino] benzoïque (acide enfénamique), 2-[[3-(trifluorométhyl) phényl] amino] benzoïque (acide flufénamique), 2-[(2,6-dichloro 3-méthyl phényl) amino] benzoïque (acide méclofénamique), 2-[(2,6-diméthylphényl) amino] benzoïque (acide méfénamique), 2-[[3-(trifluorométhyl) phényl] amino] 3-pyridine carboxylique (acide niflumique), 2-[(3-chloro 2-méthyl phényl) amino] benzoïque (acide tolfénamique), 3-chloro 4-(2-propényloxy) benzoïque (alclofénac), 2-amino 3-benzoyl benzoïque (amfé-nac), 5-méthoxy 2-méthyl 1-(1-oxo 3-phényl 2-propényl) 1H-indole-4-acétique (cimmétacine), 1-(4-chloro phényl) 2,5-diméthyl 1H-pyrrole-3-acétique (clopirac), 2-[(2,6-



- dichloro phényl) amino] benzène acétique (diclofénac),  
(1,1'-biphényl)-4-acétique (felbinac), 2-(2,4-dichloro-  
phénoxy) benzène acétique (fenclofénac), 2-(4-chloro phényl)  
4-thiazolacétique (acide fenclozique), 4-(4-chlorophényl)  
5 2-phényl 5-thiazole acétique (fentiazac), 4-(2-méthylpropyl)  
benzène acétique (ibufénac), 1-(4-chlorobenzoyl) 5-méthoxy  
2-méthyl 1H-indole acétique (indométhacine), 1,3,4-triphényl  
1H-pyrazole 5-acétique (Isofézolac), 3-(4-chloro phényl)  
1-phényl 1H-pyrazole 4-acétique (lonazolac), 1-méthyl 5-(4-  
10 méthylbenzoyl) 1H-pyrrole-2-acétique (tolmétine), 4-(4-  
chlorobenzoyl) 1,4-diméthyl 1H-pyrrole-2-acétique (zomepi-  
rac), 2-(4-isobutylphényl) butanoïque (butibufen), 2-(4-  
phénylphényl) butyrique (xenbucine), 2-[4-[(2-méthyl 2-propé-  
nyl) amino] phényl] propanoïque (alminoprofen), 2-[(4-chloro-  
15 phényl) benzoxazol-5-yl] propanoïque (benoxaprofen), 2-(3-  
phénoxyphényl) propanoïque (fenoprofen), 2-[2-(4-fluoro  
phényl) benzoaxazol-5-yl] propanoïque (flunoxaprofen), 2-(3-  
fluoro 4-phényl phényl) propanoïque (flurbiprofen), 2-[4-(2-  
méthyl propyl) phényl] propanoïque (ibuprofen), 2-[4-(1,3-  
20 dihydro 1-oxo 2H-isoinol-2-yl) phényl] propanoïque (indo-  
profen), 2-(3-benzoyl phényl) propanoïque (ketoprofen), 2-[4-  
[(2-oxo cyclopentyl) méthyl] phényl] propanoïque (loxopro-  
fen), 2-[4-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl) phényl] propanoïque  
(miroprofen), 2-(6-méthoxy 2-naphtyl) propanoïque (naproxen),  
25 2-[3-chloro 4-(2,5-dihydro 1H-pyrrol-1-yl) phényl] propanoi-  
que (pirprofen), 2-[4-(2-thiénylcarbonyl) phényl] propanoïque  
(suprofen), 2-(5-benzoyl 2-thiényl) propanoïque (acide tia-  
profénique), 2-acétyloxy benzoïque (aspirine), 2-acétyloxy  
5-bromo benzoïque, 5-(2,4-difluoro phényl) 2-hydroxy ben-  
30 zoïque (diflunisal), 5-(4,5-dihydro 2-phényl 3H-benz[e]indol-  
3-yl) 2-hydroxy benzoïque (fendosal), 2,5-dihydroxy benzoïque  
(acide gentisique), 5-amino 2-hydroxy benzoïque (mésalamine),  
2-(sulfo oxy) benzoïque (acide salicylsulfurique) ou 2-(2-  
hydroxy benzoyloxy) benzoïque (salsalate).
- 35 3) Les produits de formule (I) telle que définie à l'une  
quelconque des revendications 1 ou 2, dans laquelle A repré-  
sente un radical 1,2-cyclopropanediyle, 3,3-diméthyl 1,2-  
cyclopropanediyle, 1,2-cyclohexanediyle ou 1,4-cyclohexane-

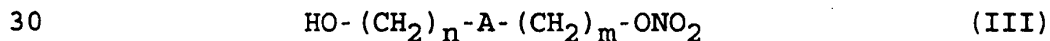
diyle.

- 4) Les produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans laquelle la somme  $m + n$  est égale à 2.
- 5) Les produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 2 à 4, dans laquelle Ar représente un radical 5-benzoyl 2-thiényle et  $R_1$  un radical méthyle.
- 6) Les produits de formule (I) dont les noms suivent :
- 10 - le [2-(5-benzoyl 2-thiényle) propanoate de [[2-[(nitro) oxy] méthyl] cyclopropyl] méthyle (isomères trans),  
 - le [2-(5-benzoyl 2-thiényle) propanoate de [2,2-diméthyl 3-[(nitro) oxy] méthyl]cyclopropyl] méthyle (isomères trans),  
 - le [2-(5-benzoyl 2-thiényle) propanoate de [2,2-diméthyl  
 15 3-[(nitro) oxy] méthyl]cyclopropyl] méthyle (isomères cis),  
 - et le [2-(6-méthoxy 2-naphthyl) propanoate de [2,2-diméthyl 3-[(nitro) oxy] méthyl]cyclopropyl] méthyle (isomères trans).
- 7) Procédé de préparation des composés de formule (I) telle que définie précédemment, caractérisé en ce que l'acide de  
 20 formule (II) :



25

dans laquelle Ar,  $R_1$  et  $p$  ont la même signification que précédemment, ou un dérivé fonctionnel de cet acide, est estérifié par un alcool de formule (III) :



dans laquelle  $n$ ,  $m$  et A ont la même signification que précédemment.

- 8) Variante du procédé tel que défini à la revendication 7,  
 35 caractérisé en ce que l'acide de formule (II) :

23



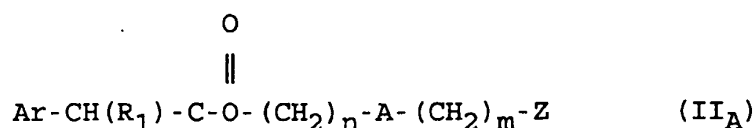
5 dans laquelle Ar, R<sub>1</sub> et p ont la même signification que précédemment, ou un dérivé fonctionnel de cet acide est estérifié par un alcool de formule (III<sub>A</sub>) :



10

dans laquelle n, A et m ont la même signification que précédemment et dans laquelle Z représente un atome d'halogène ou un radical hydroxy pour former un ester de formule (II<sub>A</sub>) :

15



20 dans laquelle Ar, R<sub>1</sub>, n, A, m et Z ont la même signification que précédemment, puis est transformé par nitration en ester de formule (I).

9) A titre des produits intermédiaires, les produits de formule (II<sub>A</sub>) telle que définie à la revendication 8.

10) A titre de produits intermédiaires, les produits de formule (III) telle que définie à la revendication 7 dans laquelle A est un radical bivalent dérivé d'un hydrocarbure cyclique comprenant 3 atomes de carbone, éventuellement substitué.

11) A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1 à 5 sous forme racémique ou sous forme de leurs énantiomères.

12) A titre de médicaments, les produits de formule (I) telle que définie à la revendication 6 sous forme racémique ou sous forme de leurs énantiomères.

13) Les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif l'un des produits de formule (I) définie à l'une quelconque des revendications 1 à 5.

14) Les compositions pharmaceutiques renfermant comme

principe actif l'un des produits de formule (I) définie à la revendication 6.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 97/02255

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D333/24 C07C203/02 A61K31/38 A61K31/215 C07C69/734

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D C07C A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 95 30641 A (NICOX LIMITED) 16 November 1995 cited in the application see the whole document ---	1-14
X	WO 96 34848 A (BAYER AKTIENGESellschaft) 7 November 1996 see the whole document ---	1-14
X	WO 94 12463 A (HCT-HEALTH CARE TRADING LTD.) 9 June 1994 cited in the application see the whole document ---	1-14
X	WO 94 04484 A (CORLAY S.L.) 3 March 1994 cited in the application see the whole document ---	1-14
-/--		



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 March 1998

Date of mailing of the international search report

06/04/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Allard, M

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 97/02255

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 95 09831 A (NICOX LIMITED) 13 April 1995 cited in the application see the whole document ---	1-14
X	WO 92 01668 A (ITALFARMACO S.P.A.) 6 February 1992 see the whole document -----	1-14

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 97/02255

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9530641 A	16-11-95	IT 1269735 B	15-04-97
		IT 1274609 B	18-07-97
		AU 2215695 A	29-11-95
		AU 678063 B	15-05-97
		AU 7809294 A	01-05-95
		BR 9407749 A	12-02-97
		CA 2173582 A	13-04-95
		CA 2190087 A	16-11-95
		WO 9509831 A	13-04-95
		EP 0722434 A	24-07-96
		EP 0759899 A	05-03-97
		HU 74446 A	30-12-96
		HU 75961 A	28-05-97
		JP 9503214 T	31-03-97
		JP 9512798 T	22-12-97
		US 5700947 A	23-12-97
WO 9634848 A	07-11-96	DE 19515970 A	07-11-96
		AU 5646996 A	21-11-96
		EP 0823891 A	18-02-98
WO 9412463 A	09-06-94	IT 1256450 B	05-12-95
		AT 152092 T	15-05-97
		AU 676527 B	13-03-97
		AU 5624194 A	22-06-94
		CA 2150229 A	09-06-94
		DE 69310204 D	28-05-97
		DE 69310204 T	20-11-97
		EP 0670825 A	13-09-95
		HU 73773 A	30-09-96
		JP 8504191 T	07-05-96
		US 5621000 A	15-04-97
WO 9404484 A	03-03-94	IT 1256345 B	01-12-95
		AT 143941 T	15-10-96
		CA 2120942 A	03-03-94
		DE 69305322 D	14-11-96
		DE 69305322 T	20-02-97
		EP 0609415 A	10-08-94
		ES 2093979 T	01-01-97

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 97/02255

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9404484 A		JP 7500355 T	12-01-95
		US 5597847 A	28-01-97
WO 9509831 A	13-04-95	GB 2283238 A	03-05-95
		IT 1269735 B	15-04-97
		AU 678063 B	15-05-97
		AU 7809294 A	01-05-95
		BR 9407749 A	12-02-97
		CA 2173582 A	13-04-95
		EP 0722434 A	24-07-96
		HU 74446 A	30-12-96
		JP 9503214 T	31-03-97
		US 5700947 A	23-12-97
		AU 2215695 A	29-11-95
		CA 2190087 A	16-11-95
		WO 9530641 A	16-11-95
		EP 0759899 A	05-03-97
		HU 75961 A	28-05-97
		JP 9512798 T	22-12-97
WO 9201668 A	06-02-92	IT 1243367 B	10-06-94
		AT 118478 T	15-03-95
		AU 8097491 A	18-02-92
		CA 2087442 A	27-01-92
		DE 69107459 D	23-03-95
		EP 0540544 A	12-05-93
		ES 2056783 T	16-10-94
		HU 213405 B	30-06-97
		US 5589490 A	31-12-96
		US 5366992 A	22-11-94



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der. e internationale No

PCT/FR 97/02255

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 C07D333/24 C07C203/02 A61K31/38 A61K31/215 C07C69/734

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C07D C07C A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 95 30641 A (NICOX LIMITED) 16 novembre 1995 cité dans la demande voir le document en entier ---	1-14
X	WO 96 34848 A (BAYER AKTIENGESELLSCHAFT) 7 novembre 1996 voir le document en entier ---	1-14
X	WO 94 12463 A (HCT-HEALTH CARE TRADING LTD.) 9 juin 1994 cité dans la demande voir le document en entier ---	1-14
X	WO 94 04484 A (CORLAY S.L.) 3 mars 1994 cité dans la demande voir le document en entier ---	1-14
-/--		



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

1

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

26 mars 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

06/04/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentiaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Allard, M

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De l'Organisation Internationale No

PCT/FR 97/02255

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 95 09831 A (NICOX LIMITED) 13 avril 1995 cité dans la demande voir le document en entier ---	1-14
X	WO 92 01668 A (ITALFARMACO S.P.A.) 6 février 1992 voir le document en entier -----	1-14

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Des le internationale No

PCT/FR 97/02255

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9530641 A	16-11-95	IT 1269735 B	15-04-97
		IT 1274609 B	18-07-97
		AU 2215695 A	29-11-95
		AU 678063 B	15-05-97
		AU 7809294 A	01-05-95
		BR 9407749 A	12-02-97
		CA 2173582 A	13-04-95
		CA 2190087 A	16-11-95
		WO 9509831 A	13-04-95
		EP 0722434 A	24-07-96
		EP 0759899 A	05-03-97
		HU 74446 A	30-12-96
		HU 75961 A	28-05-97
		JP 9503214 T	31-03-97
		JP 9512798 T	22-12-97
		US 5700947 A	23-12-97
WO 9634848 A	07-11-96	DE 19515970 A	07-11-96
		AU 5646996 A	21-11-96
		EP 0823891 A	18-02-98
WO 9412463 A	09-06-94	IT 1256450 B	05-12-95
		AT 152092 T	15-05-97
		AU 676527 B	13-03-97
		AU 5624194 A	22-06-94
		CA 2150229 A	09-06-94
		DE 69310204 D	28-05-97
		DE 69310204 T	20-11-97
		EP 0670825 A	13-09-95
		HU 73773 A	30-09-96
		JP 8504191 T	07-05-96
		US 5621000 A	15-04-97
WO 9404484 A	03-03-94	IT 1256345 B	01-12-95
		AT 143941 T	15-10-96
		CA 2120942 A	03-03-94
		DE 69305322 D	14-11-96
		DE 69305322 T	20-02-97
		EP 0609415 A	10-08-94
		ES 2093979 T	01-01-97

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem. Internationale No

PCT/FR 97/02255

Document brevet cité au rapport de recherche.	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9404484 A		JP 7500355 T	12-01-95
		US 5597847 A	28-01-97
WO 9509831 A	13-04-95	GB 2283238 A	03-05-95
		IT 1269735 B	15-04-97
		AU 678063 B	15-05-97
		AU 7809294 A	01-05-95
		BR 9407749 A	12-02-97
		CA 2173582 A	13-04-95
		EP 0722434 A	24-07-96
		HU 74446 A	30-12-96
		JP 9503214 T	31-03-97
		US 5700947 A	23-12-97
		AU 2215695 A	29-11-95
		CA 2190087 A	16-11-95
		WO 9530641 A	16-11-95
		EP 0759899 A	05-03-97
		HU 75961 A	28-05-97
		JP 9512798 T	22-12-97
WO 9201668 A	06-02-92	IT 1243367 B	10-06-94
		AT 118478 T	15-03-95
		AU 8097491 A	18-02-92
		CA 2087442 A	27-01-92
		DE 69107459 D	23-03-95
		EP 0540544 A	12-05-93
		ES 2056783 T	16-10-94
		HU 213405 B	30-06-97
		US 5589490 A	31-12-96
		US 5366992 A	22-11-94